

Е.В. Кудрявцева<sup>1</sup>, В.В. Ковалев<sup>1</sup>, И.И. Баранов<sup>2</sup>,  
И.В. Угаров<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «эксДжен Сайбернетикс», Москва, Российская Федерация

# Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования

**Обоснование.** Большие акушерские синдромы — это патологические состояния, которые напрямую связаны с уровнем материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. В развитии осложненной беременности явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения и результаты научных исследований. **Цель исследования** — изучение частотных характеристик встречаемости полиморфных вариантов различных генов и их сочетаний у пациенток, перенесших беременность, осложненную большими акушерскими синдромами, в сравнении с женщинами, беременность у которых протекала без осложнений и благополучно завершилась рождением живого доношенного ребенка. **Методы.** Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. Молекулярно-генетический анализ выполнен у 391 женщины: 279 женщин, перенесших одну из верифицированных клинических форм, относящихся к большим акушерским синдромам, составили основную группу, а 112 женщин, благополучно доносили беременность, — контрольную. Изучено 37 полиморфизмов в 33 генах (FGB, F2, F5, F7, F13, GPIa, GPIIa, GPVI, PROC, PAII, PLAT, MTHFR, MTHFD, MTRR, MTR, SLC19A1, CBS, NOS3, END1, ACE, ADD1, AGT, CYP11B2, GSTM, GSTT, GSTPI, MnSOD, GPX1, IL1β, TNF-α, ESR1, ESR2, PGR). **Результаты.** Выделены наиболее значимые полиморфизмы среди исследуемых генов и их сочетания, повышающие риск развития больших акушерских синдромов. В основной группе чаще встречались следующие комбинации: ACE AII I/D ID + AGT A704G GG, AGT A704G GG + MTRR A66G AG, F7 G10976A GG + AGT A704G GG, F7 G10976A GG + F13 G103A GG, F7 G10976A GG + GPIa C807T CC, F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC, CYP11B2 G-344A GA + IL1β G+3953A GA, PAII-657 5G/4G 5G4G + IL1β G+3953A AA, PAII-657 5G/4G 4G4G + IL1β G+3953A AA, в контрольной группе — AGT A704G AA + MTRR A66G AG, AGT A704G AG + MTRR A66G AG (различия статистически значимы). Для упрощения применения в практических целях анализа на полиморфизмы в различных генах на основе результатов нашей работы была создана компьютерная программа для оценки риска осложнений беременности GOS RISK. Чувствительность и специфичность способа составили соответственно 70,8 и 78,8%, эффективность — 74,8%. **Заключение.** Подводя итоги выполненного исследования, необходимо отметить, что большие акушерские синдромы во многом генетически детерминированы. Анализ частотного представительства отдельных полиморфных вариантов генов указывает на их определенную роль в формировании обсуждаемой патологии. Создание компьютерных программ, основанных на мультилокусном анализе генома, повышает предсказательную ценность молекулярно-генетических исследований.

**Ключевые слова:** большие акушерские синдромы, генетическая тромбофилия, преэклампсия, осложнения беременности

**Для цитирования:** Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Угаров И.В. Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования. Вестник РАМН. 2021;76(3):244–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1513>

## Обоснование

В последние годы стало общепринятым утверждение о том, что первая тысяча дней жизни человека, включая внутриутробное развитие, определяет всю его дальнейшую судьбу, имея в виду состояние здоровья, а значит, качество жизни и ее продолжительность. В программной статье R. Romero «Perinatal medicine: The child is a father of a man» [1] подчеркивается, что именно перинатальный период играет ключевую роль в формировании будущего человека, предопределяет состояние его здоровья в течение всей последующей жизни. При этом, по мнению R. Romero, в современной перинатологии мы научились диагностировать различные клинические синдромы, но недостаточно понимаем суть заболевания и патогенетические механизмы, лежащие в их основе [1]. Пред-

ставляется очевидной идея о том, что осложнения беременности в той или иной степени меняют обычный ход вещей, оказывают влияние на состояние плода и имеют долговременные последствия для новорожденного. В последние годы в связи с бурным развитием прикладной генетики эта идея получила новое звучание.

В настоящее время в акушерской практике широко используется термин «большие акушерские синдромы» (great obstetrics syndromes — досл. «великие акушерские синдромы»), что лучше отражает их медицинское и демографическое значение. Эти синдромы ассоциированы с патологическими состояниями при беременности, которые напрямую связаны с уровнем материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. К большим акушерским синдромам относят преэклампсию, преждевременные роды, внутриутробную задержку

роста плода (ЗВУР) и внутриутробную гибель плода [1, 2]. Объединительный посыл при этих разнообразных по клиническим проявлениям патологических состояний связан с общностью патогенетических механизмов, приводящих к их формированию. Считается, что развитие определенного по клинической симптоматике синдрома зависит от взаимодействия генов и окружающей среды, а также от взаимодействия материнского и фетального генотипов.

Основоположниками современной концепции больших акушерских синдромов по праву считаются G.C. Di Renzo и R. Romero (2009). В колонке редактора журнала *The Journal of Maternal and Fetal Medicine* [2] G.C. Di Renzo заявил, что необходимо по-новому взглянуть на основные акушерские состояния, обуславливающие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, рассматривая их не как самостоятельные нозологии, а как отдельные синдромы, имеющие общий этиопатогенез. Идея автора заключается в том, что основа этиопатогенеза у этих синдромов общая, но причины, запускающие их возникновение, могут быть совершенно различны [2, 3].

Ближайшая задача исследователей, занимающихся проблемой осложнений беременности, видится в идентификации патофизиологических механизмов, лежащих в основе больших акушерских синдромов, на молекулярном и клеточном уровнях. Только такой подход позволит разработать эффективные скрининговые программы для раннего выявления акушерских проблем, которые клинически проявляются только во II, а чаще в III триместре беременности, когда существенно повлиять на перинатальные исходы уже не представляется возможным [1].

В развитии осложнений беременности явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют отягощенный семейный анамнез у пациенток, имевших данную патологию, многочисленные исследования наследуемости, анализ популяционных баз данных, а также множество клинических наблюдений, результаты научных исследований, метаанализов и систематических обзоров. Но из-за полиэтиологичности больших акушерских синдромов крайне сложно обосновывать значимость отдельных генов в их патогенезе [4]. Например, на сегодняшний день считается, только лишь генов предрасположенности к преэклампсии более 100, при этом генетическая предрасположенность не полностью ответственна за развитие патологии — не меньшее значение имеют и факторы окружающей среды, т.е. эпигенетические воздействия [4, 5].

Уже неоднократно подчеркивалось, что большие акушерские синдромы имеют общие патогенетические механизмы. Основные из них — это нарушения гемостаза, эндотелиальная дисфункция, извращение иммунного ответа (воспаление), эндокринные нарушения и неустойчивость к воздействию неблагоприятных токсических факторов окружающей среды [6, 7]. Все эти процессы генетически детерминированы [5, 8].

**Цель исследования** — изучение частотных характеристик встречаемости полиморфных вариантов различных генов и их сочетаний у пациенток, перенесших беременность, осложненную большими акушерскими синдромами, в сравнении с женщинами, беременность у которых протекала без осложнений и благополучно завершилась рождением живого доношенного ребенка.

E.V. Kudryavtseva<sup>1</sup>, V.V. Kovalev<sup>1</sup>, I.I. Baranov<sup>2</sup>, I.V. Ugarov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> xGen Cybernetics, LLC, Moscow, Russian Federation

## Predicting the Development of Great Obstetric Syndromes Based on Multilocus Genetic Analysis: Results of a Retrospective Comparative Cohort Study

**Background.** Great obstetric syndromes are pathological conditions, related to the level of maternal, perinatal and infant morbidity and mortality. There is a genetic component in the development of pregnancy complications, as evidenced by numerous clinical observations and research results.

**Purpose** — to study the frequency characteristics of the occurrence of polymorphic variants of various genes and their combinations in patients who underwent pregnancy complicated by great obstetric syndromes in comparison with women whose pregnancy proceeded without complications and successfully ended with the birth of a live full-term baby. **Methods.** A retrospective comparative cohort study was conducted. Molecular genetic research was carried out in 391 women: 279 women who underwent one of the verified clinical forms related to great obstetric syndromes (main group), 112 women were included in the control group. 37 polymorphisms in 33 genes were studied (FGB, F2, F5, F7, F13, GPIa, GPIIa, GPVI, PROC, PAII, PLAT, MTHFR, MTHFD, MTRR, MTR, SLC19A1, CBS, NOS3, ENDI, ACE, ADD1, AGT, CYP11B2, GSTM, GSTT, GSTP1, MnSOD, GPXI, IL1β, TNF-α, ESRI, ESR2, PGR). **Results.** The most significant polymorphisms and their combinations were identified.

In the main group, the following combinations were more common: ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG, AGT A704G GG + MTRR A66G AG, F7 G10976A GG + AGT A704G GG, F7 G10976A GG + F13 G103A GG, F7 G10976A GG + GPIa C807T CC, F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC, CYP11B2 G-344A GA + IL1β G+3953A GA, PAII-657 5G/4G 5G4G + IL1β G+3953A AA, PAII-657 5G/4G 4G4G + IL1β G+3953A AA, in control group — AGT A704G AA + MTRR A66G AG, AGT A704G AG + MTRR A66G AG (the differences are statistically significant). To simplify the practical application of the analysis for genetic polymorphisms, a computer program named GOS RISK was created to assess the risk of pregnancy complications. The sensitivity and specificity were 70.8% and 78.8%, the efficiency of the method — 74.8%. **Conclusion.** Analysis of individual polymorphic variants of genes indicates their role in the discussed pathology. Creation of computer programs based on multilocus genome analysis increases the predictive value of molecular genetic studies.

**Keywords:** great obstetric syndromes, genetic thrombophilia, preeclampsia, pregnancy complications

**For citation:** Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, Ugarov IV. Predicting the Development of Great Obstetric Syndromes Based on Multilocus Genetic Analysis: Results of a Retrospective Comparative Cohort Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):244–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1513>

**Методы**

**Дизайн исследования**

На базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «УГМУ Минздрава России» проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. Молекулярно-генетическое тестирование было проведено у 391 женщины, которые были родоразрешены в 2018–2020 гг. в Свердловской области. Из них 279 женщин, перенесших одну из верифицированных клинических форм, относящихся к большим акушерским синдромам (преэклампсию, ЗВУР, преждевременные роды или антенатальную гибель плода), составили основную группу (группа 1), а 112 женщин, благополучно доносивших беременность, вошли в контрольную группу (группа 2). Все женщины относились к кавказоидной расе и проживали на территории России.

**Критерии соответствия**

**Критериями включения** в исследование явились:

- самопроизвольно наступившая одноплодная беременность в сроке более 22 недель;
- информированное согласие на участие в исследовании;
- полное обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н.

**Критерии не включения:**

- женщины в возрасте младше 18 и старше 40 лет;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- многоплодная беременность;
- тяжелая соматическая патология, являющаяся противопоказанием для вынашивания беременности;
- генитальный инфантилизм;
- врожденные аномалии развития матки;
- онкологические заболевания при данной беременности и в анамнезе;
- наличие у плода летальных и сублетальных пороков развития;
- сахарный диабет (в том числе гестационный) с потребностью в инсулинотерапии;
- отсутствие информации об исходе беременности.

**Критерии исключения** — отказ пациентки от участия в исследовании.

**Условия проведения**

Пациентки были родоразрешены в Областном перинатальном центре Свердловской области и в родильном доме ГАУЗ ГКБ № 14 (г. Екатеринбург). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в 2018–2020 гг. в лаборатории медико-генетического центра «Геномед» (г. Москва).

**Продолжительность исследования**

Обработка данных для ретроспективного исследования проводилась в период с февраля по сентябрь 2020 г.

**Описание медицинского вмешательства**

Исследовано 37 полиморфизмов в 33 генах:

- гены системы гемостаза: *FGB* (rs1800790), *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *F7* (rs6046), *F13* (rs5985), *GPIa* (rs1126643), *GPIIa* (rs5918), *GPVI* (rs1613662), *PROC* (rs1799810), *PAI1* (rs1799889), *PLAT* (rs2020918);
- гены фолатного цикла: *MTHFR* (rs1801133, rs1801131), *MTHFD* (rs2236225), *MTRR* (rs1801394), *MTR* (rs1805087), *SLC19A1* (rs1051266), *CBS* (rs5742905);
- гены, ответственные за сосудистый тонус *NOS3* (rs1799983), *POL\_GF\_69*, *END1* (rs5370);
- гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): *ACE* (rs4646994), *ADD1* (rs4961), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998);
- гены системы детоксикации: *GSTM* (*POL\_GF\_48*), *GSTT* (*POL\_GF\_49*), *GSTP1* (rs1138272, rs947894);
- гены антиоксидантной системы (АОС): *MnSOD* (rs4880), *GPX1* (rs1050450);
- гены цитокинов: *IL1β* (rs16944, rs1143634), *TNF-α* (rs1800629);
- гены рецепторов половых гормонов: *ESR1* (rs2234693), *ESR2* (rs4986938), *PGR* (rs1042838).

Гены были выбраны на основании данных научной литературы [9–11] и знаний о патогенезе акушерских осложнений [3, 6, 12]. Патогенетическая взаимосвязь перечисленных генов с физиологией беременности схематично представлена на рис. 1.

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции и анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Генотипирование полиморфных маркеров проводили методами ПЦР

246

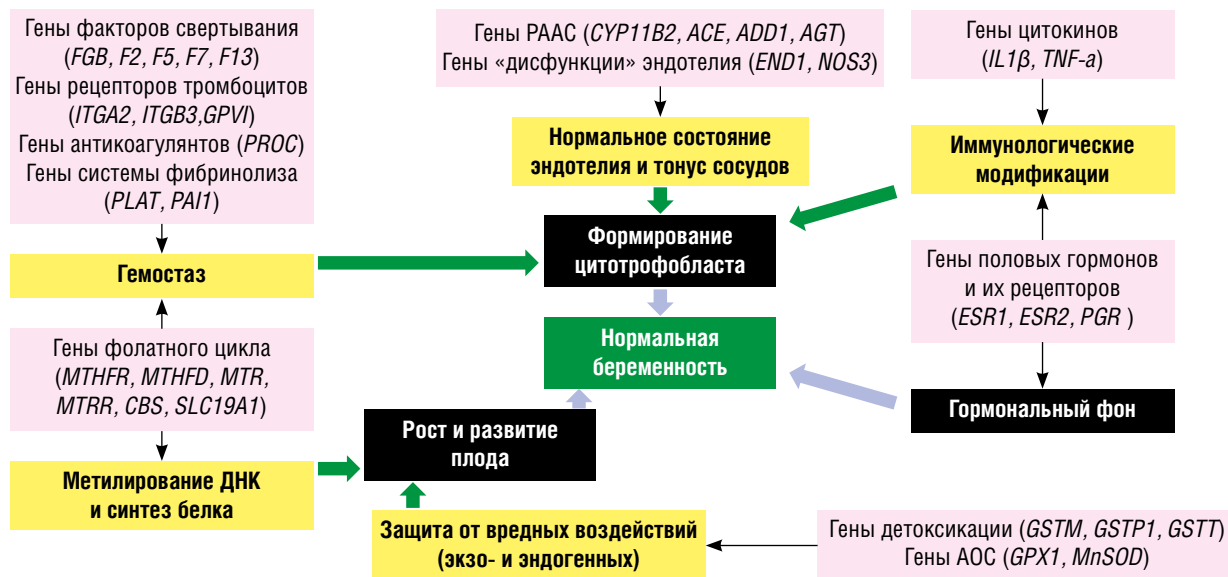


Рис. 1. Генетические сети, ассоциированные с осложнениями беременности

с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени и аллель-специфичного ПЦР.

### Исходы исследования

Конечной точкой исследования являлось подтверждение значения полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генным сетям, и их разнообразных сочетаний в формировании больших акушерских синдромов, определяющих целесообразность мультилокусного генетического анализа в прогнозировании этих осложненных беременностей.

Дополнительные результаты исследования включают оценку эффективности математических алгоритмов, лежащих в основе разработанной нами прогностической модели и оформленной в виде компьютерной программы GOS RISK.

### Анализ в подгруппах

Проведенное нами исследование было построено на ретроспективном сравнительном анализе особенностей генома пациенток, перенесших одну из клинически верифицированных нозологических форм патологии, относящихся к группе больших акушерских синдромов. Группу сравнения составили пациентки с благополучно протекавшей беременностью, завершившейся рождением здорового доношенного ребенка. Диагностика больших акушерских синдромов и определение степени их тяжести строились на основе требований, действующих на момент выполнения работы, клинических рекомендаций (протоколов лечения) по отдельным нозологиям.

### Методы регистрации исходов

Информация об исходах беременности была получена с помощью анализа первичной медицинской документации (обменно-уведомительных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных). В последующем пациентки, вошедшие в исследуемые выборки, были подвергнуты обследованию на наличие полиморфных вариантов генов.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ, 28.02.2020, протокол заседания № 2.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался и определялся запланированным временем исследования. При имеющемся размере выборки предельная ошибка выборки составляет 4,56% при доверительном уровне 0,95, что свидетельствует о ее количественной репрезентативности.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel (2016) и Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$  Пирсона). Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ-95%). Критический уровень значимости различий ( $p$ ), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась, устанавливали равным  $p < 0,05$ .

Тест на соответствие распределения генотипов закону равновесия Харди–Вайнберга в обеих выборках проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости  $p < 0,05$  свидетельствовал об отклонениях от этого закона. Для учета влияния полиморфных генетических маркеров использовалась общая (аддитивная) модель, которая предполагает, что пенетрантность (ожидаемое значение признака) у гетерозигот лежит между значениями пенетрантности для обеих гомозигот.

Для определения информативности компьютерной программы для оценки риска осложнений беременности рассчитаны показатели чувствительности и специфичности. Зависимость чувствительности и специфичности анализировали при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой определяли количественную оценку характеристической кривой — AUC (area under ROC curve — площадь под ROC-кривой).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Источниками данных служили медицинские карты, истории родов, истории развития новорожденных, амбулаторные карты пациенток. Молекулярно-генетическое исследование было проведено при обращении женщин для преемственной подготовки к последующей беременности, результаты содержались в амбулаторных картах пациенток.

### Основные результаты исследования

Для всех исследуемых генов распределение полиморфных генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга, что отражает качественную репрезентативность изучаемой выборки.

Анализ на полиморфизмы в генах тромбофилии применяется в клинической практике врачей акушеров-гинекологов наиболее часто [13–15].

При анализе генов системы гемостаза мы выявили различия по частоте встречаемости полиморфных генотипов лишь для гена XIII фактора свертывания — *F13*. При анализе частот генотипов гена *F13 (G103A)* установлено, что гомозигота *GG* чаще встречалась в основной группе — у 64,2% (179/279) по сравнению с 43,8% (49/112) в контрольной группе ( $\chi^2 = 13,69$ ;  $p \leq 0,001$ ; ОШ = 2,3; 95%-й ДИ: 1,47–3,6), а гетерозиготный вариант *GA* чаще выявлялся в контрольной группе — у 50,9% (57/112) участниц по сравнению с 28,7% (80/279) в основной группе ( $\chi^2 = 17,33$ ;  $p \leq 0,001$ ; ОШ = 0,39; 95%-й ДИ: 0,24–0,61). Предположения о возможном протективном эффекте полиморфного варианта гена *F13* в отношении тромбоэмболических осложнений и невынашивании беременности уже ранее высказывались в научных публикациях [16, 17]. Возможно, полиморфный генотип *F13 G103A* также имеет протективный эффект в отношении больших акушерских синдромов. По частоте встречаемости гомозиготного генотипа *AA* достоверных различий не выявлено: в основной группе он обнаружен у 7,2% (20/279) пациенток, в контрольной — у 5,2% (6/112) ( $\chi^2 = 0,42$ ;  $p = 0,517$ ; ОШ = 1,36; 95%-й ДИ: 0,53–3,49).

Вместе с генами тромбофилии обычно исследуются гены фолатного цикла [10, 18, 19]. В этой системе мы не выявили никаких значимых различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *CBS*, несмотря на то, что в ряде научных публикаций продемонстрирова-

на связь данной генной сети с акушерской патологией [20–22]. Единственное статистически значимое различие среди генов фолатного цикла было получено по частоте встречаемости полиморфного гомозиготного генотипа *CC* гена *SLC19A1* (rs1051266): в группе 1 данный вариант был выявлен у 21,9% (61/279) пациенток, а в группе 2 — у 11,6% (13/112) ( $\chi^2 = 5,48$ ;  $p = 0,019$ ; ОШ = 2,13; 95%-й ДИ: 1,11–4,06).

Многие исследователи рассматривают большие акушерские синдромы в качестве классической модели патологии, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, которая может быть ассоциирована с полиморфизмами генов, регулирующих сосудистый тонус (*END1*, *NOS3*), а также с работой ПААС [5, 12, 23]. Обнаружено, что в контрольной группе чаще встречался полиморфный гетерозиготный генотип *GA* гена *CYP11B2* (rs1799998). В группе 1 он был выявлен у 39,4% (110/279) участниц, а в группе 2 — у 58% (65/112) ( $\chi^2 = 4,64$ ;  $p = 0,031$ ; ОШ = 0,65; 95%-й ДИ: 0,42–0,99). По остальным полиморфным вариантам генов статистически значимых различий не было.

Очень интересной с точки зрения формирования изучаемой патологии представляется сеть так называемых генов детоксикации, отвечающих за элиминацию из организма токсикантов различного происхождения, а также гены антиоксидантной системы.

При анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов генов второй фазы детоксикации мы получили весьма неожиданные результаты. Мажорные гомозиготные генотипы генов *GSTM* (+/del) и *GSTP1* чаще встречались в основной группе, т.е. у пациенток, у которых беременность имела осложненное течение. В группе 1 генотип +/- *GSTM1* выявлен у 92,5% (258/279), в группе 2 — у 65,2% (73/112) ( $\chi^2 = 45,8$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 6,56; 95%-й ДИ: 3,63–11,85). Генотип *CC* гена *GSTP1* встречался соответственно у 82,4% (230/279) и 69,6% (78/112) ( $\chi^2 = 7,82$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ = 2,05; 95%-й ДИ: 1,23–3,4). В контрольной же группе значительно чаще, чем в основной, встречалась гомозиготная и гетерозиготная делеция в гене *GSTM*. В группе 1 генотип del/del *GSTM* обнаружен у 7,5% (21/279), в группе 2 — у 28,6% (32/112) ( $\chi^2 = 30,2$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 0,2; 95%-й ДИ: 0,11–0,37). Генотип +/-del *GSTM* встречался только в группе 2, он был выявлен у 6,3% (7/112) женщин ( $\chi^2 = 17,7$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 0,01; 95%-й ДИ: 0,00–2,77). Гетерозиготный генотип *CT* гена *GSTP1* в группе 1 выявлен у 12,2% (34/279) в группе 2 — у 26,8% (30/112) ( $\chi^2 = 12,4$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 0,38; 95%-й ДИ: 0,22–0,66). По частоте встречаемости генотипа *TT* *GSTP1* статистически значимых различий не было ( $\chi^2 = 0,56$ ;  $p = 0,454$ ; ОШ = 1,53; 95%-й ДИ: 0,5–4,73). Объяснения выявленному генетическому феномену могут быть даны лишь при комбинированном осмыслении полученных данных. Для генов *MnSOD* и *GPX1* статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных генотипов не обнаружено.

Одним из наиболее перспективных направлений научного поиска причин возникновения больших акушерских синдромов считается исследование роли генетически детерминированных иммунологических факторов [3, 24]. Очевидно, что иммунная система в той или иной степени всегда участвует в реализации патогенетических механизмов, приводящих к клиническим проявлениям осложнений беременности. В связи с этим мы сочли целесообразным изучить некоторые аспекты формирования иммунологического ответа на гестационную стимуляцию. Выявлены существенные различия частоты встречаемости полиморфизмов гена *IL1β G+3953A*. Мажорный гомо-

зиготный генотип *GG* в группе 1 был установлен у 47,3% (132/279) пациенток, а в группе 2 — у 69,6% (78/112) ( $\chi^2 = 16,03$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 0,39; 95%-й ДИ: 0,24–0,62). Гетерозиготный генотип *GA* в основной группе был обнаружен у 43,4% (121/279) пациенток, а в контрольной — у 26,8% (30/112) ( $\chi^2 = 9,27$ ;  $p = 0,002$ ; ОШ = 2,09; 95%-й ДИ: 1,29–3,38). Гомозиготный генотип *AA* также в основной группе встречался чаще, чем в контрольной, — соответственно у 9,3% (26/279) и 3,6% (4/112), но различия статистически незначимы ( $\chi^2 = 3,73$ ;  $p = 0,053$ ; ОШ = 2,77; 95%-й ДИ: 0,94–8,14).

В основе благополучного течения беременности лежит всеобъемлющая гормональная регуляция процессов, обеспечивающих все этапы формирования фетоплацентарного комплекса, включая ростовые факторы, ангиогенез, иммуномодуляцию и др. [3]. Реализация тканевого действия гормонов осуществляется через специфические рецепторы, которые, в свою очередь, контролируются специализированными генетическими сетями. Однако статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов *ESR1*, *ESR2* и *PGR* между пациентками исследуемых групп нам обнаружить не удалось.

Не вызывает сомнения факт, что каждая человек является носителем практически бесконечного множества сочетаний различных полиморфных вариантов генов, относящихся к разным генным сетям и контролирующим разнообразные фенотипические проявления. Если с указанной точки зрения рассматривать изучаемые нами большие акушерские синдромы, то в русле этих логических построений становится очевидной необходимость исследования сочетаний наиболее значимых полиморфных вариантов генов, относящихся к одной и той же или разным генным сетям. Поэтому следующим этапом нашей научной работы был поиск различий по частоте встречаемости сочетаний различных полиморфных вариантов генов, предположительно имеющих важное значение в генезе больших акушерских синдромов. Наиболее значимые сочетания генотипов, установленные нами в ходе исследования и отобранные в результате компьютерного моделирования, представлены в табл. 1. Как следует из представленного анализа, статистические закономерности встречаемости сочетаний различных полиморфных генотипов у пациенток исследуемых групп были получены по разнообразным генным сетям, включенным в нашу работу.

### Дополнительные результаты исследования

Для упрощения применения в практических целях анализа на полиморфизмы в различных генах на основе результатов нашей работы была создана компьютерная программа для оценки риска осложнений беременности — GOS RISK (Great Obstetric Syndromes RISK), на которую получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615790 (дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ — 2 июня 2020 г.). Программа обеспечивает ввод и анализ совокупности генотипов, ассоциированных с повышенным риском осложнений беременности. В результате анализа введенных данных программа по заданному алгоритму формирует оценку риска осложнений беременности (повышенный/общепопуляционный). Расчет рисков и реализация прогностической функции экспертной системы обеспечены интеграцией комплекса математических инструментов, таких как метод нейронных сетей, вероятностное программирование и метод продукционных правил и фреймов. Программа снабжена

Таблица 1. Сочетания полиморфных вариантов генов в исследуемых группах

Сочетание полиморфных генотипов	Группа 1 (n=279)		Группа 2 (n=112)		$\chi^2$	p	ОШ (95%-й ДИ)
	абс.	%	абс.	%			
ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG	35	12,5	4	3,6	7,17	0,007	3,87 (1,34–11,16)
AGT A704G GG + MTRR A66G AG	38	13,6	4	3,6	8,42	0,004	4,26 (1,48–12,22)
AGT A704G AA + MTRR A66G AG	3	1,1	14	12,5	25,08	0,000	0,08 (0,02–0,27)
AGT A704G AG + MTRR A66G AG	23	8,2	20	17,9	6,77	0,009	0,45 (0,23–0,86)
F7 G10976A GG + AGT A704G GG	59	21,1	5	4,5	16,25	0,000	7,74 (2,23–14,71)
F7 G10976A GG + F13 G103A GG	109	39,1	11	9,8	32,14	0,000	5,89(3,02–11,47)
F7 G10976A GG + GPIa C807T CC	70	25,1	4	3,6	24,12	0,000	9,04 (25,4–3,22)
F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC	97	34,8	9	8	38,06	0,000	11,41 (4,5–28,91)
CYP11B2 G-344A GA + IL1 $\beta$ G+3953A GA	56	20,1	4	3,6	16,74	0,000	6,78 (2,39–19,18)
PAI1-657 5G/4G 5G4G + IL1 $\beta$ G+3953A AA	53	19	5	4,5	13,34	0,000	5,02 (1,95–12,92)
PAI1-657 5G/4G 4G4G + IL1 $\beta$ G+3953A AA	38	13,6	2	1,8	12,19	0,001	8,67 (2,06–36,59)

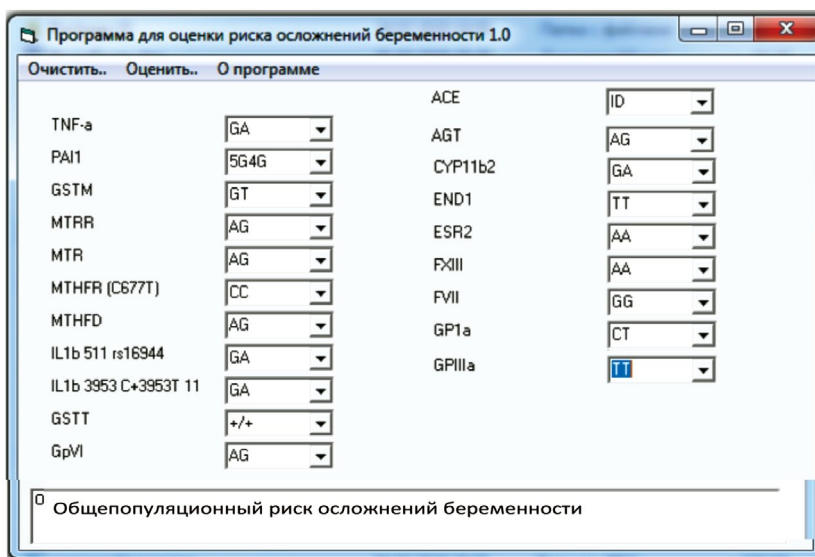


Рис. 2. Интерфейс компьютерной программы GOS RISK

наглядным дружелюбным интерфейсом (рис. 2), обеспечивающим реализацию ее функций.

Программа написана в среде визуального проектирования приложений MS Visual Studio 98, Visual basic 6.0 и создана на основе платформы для разработки диагностических программ xGen IDS (свидетельство о регистрации № 2008611796 от 7 мая 2008 г). Система работает по принципу «черный ящик».

Для того чтобы оценить риск осложненного течения гестации с помощью программы GOS RISK, необходимо провести пациентке молекулярно-генетическое тестирование для определения наличия полиморфизмов в генах TNF-a, PAI1, MTR, MTRR, MTHFR (C677T), MTHFD, IL1 $\beta$  (2 полиморфизма), GSTT, GSTM, GPVI, GPIa, GPIIa, ACE, AGT, CYP11b2, END1, ESR2, F7, F13. Далее полученные генотипы нужно ввести в программу и нажать клавишу «Оценить». После этого в строке внизу диалогового окна появится определенный уровень риска осложнений беременности — «повышенный» либо «общепопуляционный».

Чувствительность и специфичность классифицирующей модели были оценены при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,836 ± 0,024; 95%-й ДИ: 0,8–0,912 при p = 0,000, что соответствовало высокому качеству модели для прогнозирования больших акушерских синдромов (рис. 3).

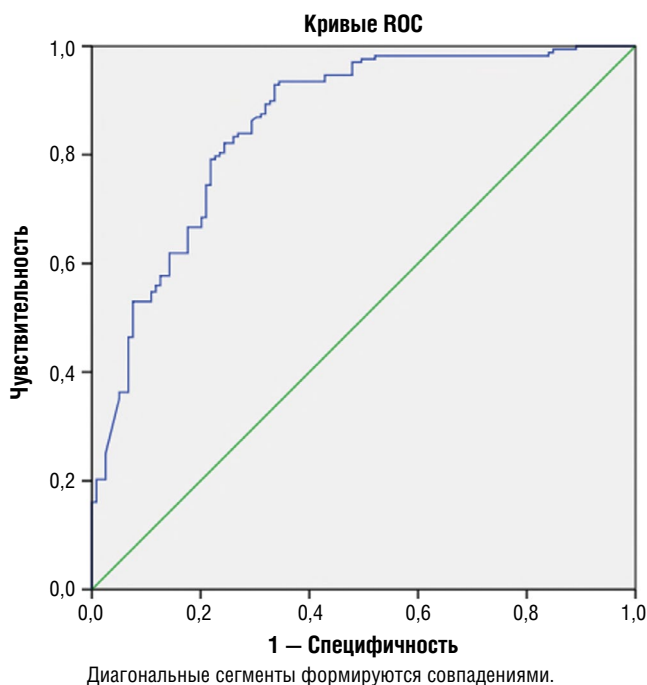


Рис. 3. ROC-кривая модели прогнозирования больших акушерских синдромов с помощью программы GOS RISK

Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзамениционную выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 70,8 и 78,8%, эффективность способа — 74,8%.

### Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательные явления отсутствовали.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Понимая, что в сферу нашего внимания попала относительно небольшая часть генома наших пациенток, способная оказать влияние на течение беременности, тем не менее мы полагаем возможным ограничиться данной выборкой как наиболее значимой с теоретических и практических позиций. Иными словами, представленный объем исследования генотипа, на наш взгляд, позволяет не только обосновать некоторые патогенетически значимые положения, касающиеся генеза больших акушерских синдромов, но и разработать практические рекомендации по их прогнозированию и, возможно, профилактике.

### Обсуждение основного результата исследования

Поиск молекулярно-генетических предикторов больших акушерских синдромов предполагал подробное изучение полученного материала. Разделяя несколько скептическое отношение к изучению отдельных полиморфизмов генов, мы тем не менее сочли необходимым провести данное исследование, рассматривая его в качестве предварительного этапа изучения сочетаний некоторых полиморфных вариантов.

Справедливости ради необходимо уточнить, что значимых отклонений по большинству генных сетей нами, как и рядом авторов, ранее занимавшихся данной проблемой [25, 26], установлено не было. Однако и те скромные результаты, которых мы достигли, заслуживают обсуждения. В частности, при анализе полиморфных вариантов генов, ассоциированных с регуляцией гемостаза, нами были установлены различия по частоте встречаемости полиморфных генотипов лишь для гена *F13*. Оказалось, что гетерозиготный вариант *GA* гена *F13* значительно чаще встречался в контрольной группе, а мажорный гомозиготный вариант *GG* чаще регистрировался в основной группе. Неизбежно возникает предположение о протективном эффекте полиморфного варианта гена *F13* не только в отношении разного рода и степени тяжести тромбофилических реакций, но и касательно больших акушерских синдромов.

Вопреки сложившемуся мнению о роли нарушений метаболизма фолиевой кислоты в генезе осложнений беременности, нами не были получены значимые различия по большинству изученных нами полиморфных вариантов генов, контролирующих фолатный цикл. Возможное объяснение этому факту мы видим в низкой пенетрантности полиморфизмов этой генной сети, патологический эффект которых реализуется лишь при сочетанном действии с полиморфными вариантами генов в других генных сетях. Единственное статистически значимое различие между пациентками исследуемых групп было установлено по частоте встречаемости гомозиготного генотипа *CC* гена *SLC19A1*. Данный ген, ответственный за синтез транспортера фолатов, играет интегрирующую роль в обеспечении правильности и сбалансированности

фолатного цикла, что в условиях его гомозиготной модификации не может обеспечить его полноценное функционирование, смещает и затрудняет метаболизм фолатов с клинически выраженными последствиями.

Одним из важнейших патогенетических механизмов развития больших акушерских синдромов является повреждение эндотелия сосудов, приводящее к нарушениям перфузии тканей на системном уровне, ишемии органов и систем, повышению проницаемости сосудистой стенки, патологическим изменениям водно-электролитного обмена и развитию полиорганной дисфункции. Однако убедительных доказательств в отношении роли некоторых генетических полиморфизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и РААС, в формировании больших акушерских синдромов нами получено не было. В этих генных сетях единственным полиморфным вариантом, показавшим статистически значимые различия между исследуемыми группами, был ген *CYP11B2*, отвечающий за уровень фермента участвующего в метаболизме альдостерона — альдостеронсинтазы. Обнаружено, что в контрольной группе чаще встречается гетерозиготный генотип *GA* гена *CYP11B2*. Этот факт дает основание предположить протективный эффект данного полиморфного варианта.

Образование эндогенных токсинов в результате жизнедеятельности и поступление их в организм из внешней среды — перманентный процесс, сопровождающий любой живой организм в течение всей его жизни. При беременности важность системы детоксикации возрастаеткратно, так как появляется еще один источник поступления эндогенных токсикантов — фетоплацентарный комплекс. Поэтому нагрузка на эту систему существенно возрастает. При анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов, имеющих отношение к системе детоксикации, получены неожиданные результаты. Оказалось, что мажорные гомозиготные генотипы генов *GSTM* и *GSTP* чаще встречались в основной группе, т.е. у пациенток с осложненным течением беременности ( $p < 0,001$ ). В контрольной же группе значительно чаще, чем в основной, встречались гомозиготная и гетерозиготная делеция в гене *GSTM* и гетерозиготный генотип *CT* гена *GSTP* ( $p < 0,001$ ). Известно, что «нулевые» генотипы генов детоксикации и сниженная устойчивость организма к токсическим агентам увеличивают риск невынашивания беременности [27]. При этом в случае прогрессирующей беременности наличие «нулевых» вариантов генов детоксикации увеличивает шансы на благоприятный исход беременности. Вероятно, это можно объяснить тем, что в случае снижения устойчивости организма к внешним токсикантам и воздействия неблагоприятного фактора в ранние сроки беременности данная беременность прерывается — происходят самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность. В случае же «нормальной» работы системы детоксикации при воздействии токсикантов выраженного повреждения эмбриона, приводящего к потере беременности, не происходит, но в более поздние сроки влияние неблагоприятного фактора все же проявляется и приводит к осложненному течению беременности.

Гестационная иммуномодуляция — необходимое условие нормального течения беременности. Любые факторы, способные нарушить процесс нормального для беременности перехода иммунных реакций с Th1 (провоспалительного) на Th2 (противовоспалительный) ответ, неизбежно приведут к снижению глубины инвазии цитотрофобласта вследствие противодействия проникно-

вению полуаллогенных объектов. Одной из возможных причин этих нарушений может быть генетическая предрасположенность. Данная гипотеза была нами проверена с помощью молекулярно-генетического тестирования. В результате проведенного исследования установлены существенные различия по полиморфизму *IL1β G+3953A*. Цитокин *IL1β* является одним из ключевых медиаторов провоспалительного иммунного ответа, его продукция находится под генетическим контролем. Установленные нами полиморфные варианты гена *IL1β*, преобладавшие в основной группе, логично вписываются в концепцию нарушений иммуномодуляции при плацентоассоциированной патологии беременности.

Гормональная регуляция гестационного процесса носит всеобъемлющий характер, затрагивая все основные факторы, обеспечивающие нормальное течение беременности. Тем не менее проведенные нами исследования показали, что статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов, регулирующих уровень рецепторов к стероидным половым гормонам, между пациентками исследуемых групп не выявлено. По-видимому, количественные характеристики генных модификаций рецепторов данных гормонов не имеют существенного значения в генезе больших акушерских синдромов.

Нами было показано, что даже при построении двухлокусных моделей сочетаний полиморфных генотипов между исследуемыми группами выявлены существенные различия. Причем при анализе сочетаний значимыми оказались и некоторые гены, по частоте встречаемости полиморфных генотипов которых не было выявлено значимых различий, когда они анализировались по отдельности (гены *PA11*, *MTRR*, *MTHFR*, *ACE*, *AGT*, *GPIa*). Например, сочетание гетерозиготного генотипа *ACE Alu I/D ID* и полиморфного гомозиготного генотипа *AGT A704G GG* преобладало в группе 1. Причем при анализе данных генов по отдельности достоверных различий между исследуемыми группами получено не было. Вероятно, по отдельности полиморфные варианты в этих генах незначительно изменяют функционирование РААС, а вот при их сочетании потенцируется неблагоприятный эффект, что приводит к существенному увеличению риска осложнений беременности. При анализе сочетаний генотипов генов *PA11* и *IL1β* различия между исследуемыми группами выявлены для двух комбинаций. В группе 1 значительно чаще встречалась комбинация гетерозиготного генотипа *5G4G* в гене *PA11* с полиморфным гомозиготным генотипом *AA* в гене *IL1β*, а также комбинация полиморфных гомозиготных генотипов обоих генов (*PA11 4G4G + IL1β AA*). В гене *PA11* вариант *5G4G* выявлялся даже чаще, чем гомозигота *5G5G*, что позволяет считать его вариантом нормы. Однако при неблагоприятной комбинации даже такой частый полиморфный вариант может играть определенную роль в развитии осложнений беременности. Например, в данном случае можно предположить, что незначительное снижение фибринолиза, к которому может приводить полиморфизм гена *PA11*, не оказывает значимого влияния на течение беременности, однако в сочетании с усилением воспалительных реакций, обусловленных полиморфизмом гена *IL1β*, местные иммунные реакции и функционирование системы гемостаза искажаются более значительно, что может проявляться клинически.

Мы полагаем, что анализ отдельных полиморфных вариантов в генах, косвенно ассоциированных с осложнениями беременности, нецелесообразен и не должен

влиять на тактику практического врача при работе с пациенткой. Использование молекулярно-генетических исследований для анализа риска акушерской патологии в практической деятельности предполагает применение мультилокусных моделей, учитывающих множественные межгенные взаимодействия, а также некоторые средовые влияния. Кроме того, более эффективным нам представляется анализ взаимодействия полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генным сетям. Например, А.Д. Макацария и В.О. Бицадзе указывали в своих публикациях на взаимосвязь между тромбофилией и эндотелиальной дисфункцией, синергичную роль воспалительного ответа, а также на патогенетическую взаимосвязь протромботического, провоспалительного и эндокринного статусов при беременности [28, 29].

### Ограничения исследования

Результаты исследования можно экстраполировать только на представителей кавказоидной расы. Возможен неравнозначный вклад носительства полиморфных аллелей исследуемых генов в развитие риска больших акушерских синдромов в зависимости от этноса.

### Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают значение генетических факторов в формировании осложнений беременности, относящихся к большим акушерским синдромам. Причем единичные полиморфизмы даже в критически значимых с точки зрения регуляции гестационного процесса генах и генных сетях не оказывают фатального влияния на исход беременности вследствие или их низкой пенетрантности, или дублирования их функции со стороны других генов. Мультилокусный анализ генома пациенток существенно повышает предсказательную ценность молекулярно-генетического тестирования, что не только создает предпосылки для разработки новых эффективных прогностических моделей, но и косвенно демонстрирует значение многообразных генетических девиаций в формировании изучаемой патологии.

Нерешенными проблемами остаются малоизученная роль генетических нарушений у плода в генезе больших акушерских синдромов, а также взаимодействие генетических факторов матери и плода в процессе нормального и осложненного течения беременности. Существуют ограничения, касающиеся мощности находившейся в нашем распоряжении вычислительной техники, способной анализировать практически бесконечное количество сочетаний разнообразных генетических полиморфизмов. Не следует забывать и влияние эпигенетических факторов, что еще более усложняет задачу разработки прогностических моделей.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств организаций.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.В. Кудрявцева — сбор клинических данных, написание текста рукописи, анализ научной



литературы; В.В. Ковалев — составление дизайна исследования, анализ научной литературы; И.В. Баранов — анализ критически важного содержания; И.В. Угаров — статистическая обработка данных. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Выражение признательности.** Авторы благодарят старшего научного сотрудника ФГБУ НИИ ОММ Т.Б. Третьякову, генерального директора ООО «Геномед» С.А. Коростелева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–639. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>
2. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:633–635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jjgo.2009.03.021>
3. Brostens I, Pijnenborg R, Vervruysse L, Romero R. The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
4. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология // *Акушерство и гинекология.* — 2020. — № 1. — С. 26–32. [Kovalev VV, Kudryavtseva EV. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;1:26–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>
5. Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., и др. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* — 2017. — № 1. — С. 110–114. [Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznecov VM, et al. Genetic predictors of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):110–114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro201723110-114>
6. Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, et al. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Perr J.* 2014;18(2):e653. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.653>
7. Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1236–1246. doi: <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0848>
8. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294–314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.009>
9. Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Джансолова А.В., и др. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии // *Проблемы репродукции.* — 2015. — № 1. — С. 8–11. [Akulenko LV, Tsakhilova SG, Dzansolova AV, et al. The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015;21(1):8–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20152118-11>
10. Fang Q, Jiang Y, Liu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):663–667. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13566>
11. Kamali M, Hantoushadeh S, Borna S, et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran Biomed J.* 2017;22(222):78–89. doi: [10.22034/ibj.22.2.78](https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78)
12. Fisher SJ. Why is placenta abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(40):115–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.042>
13. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>
14. Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1230–1235. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.5.1230>
15. Макария А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощенным анамнезом // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2016. — № 67 (S3). — С. 269–270. [Makariya AD, Hizroeva DH, Bicadze VO, Akin'shina SV. Beremennost' i gomozigotnye i sochetannye formy trombofilii u pacientok s tromboticheskim i akusherskim otyagoshchennym anamnezom. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016;67(S3):269–270 (In Russ.)]
16. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Oberkanins C, Atamaniuk J. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: the impact of fibrinogen concentration. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(6):444–449. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.21626>
17. Li J, Wu H, Chen Y, et al. Genetic association between FXIII and  $\beta$ -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(5):817–825. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0471-9>
18. Perez N, Ostojic S, Kapovic M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017;107(1):150–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.007>
19. Wang BJ, Liu MJ, Wang Y, et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):850–859. doi: [10.4238/2015](https://doi.org/10.4238/2015)
20. de León Bautista MP, Romero-Valdivinos M, Zavaleta-Villa B, et al. Association of Cystathionine  $\beta$ -Synthase Gene Polymorphisms with Preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(suppl9):285S–293S. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029618808913>
21. Mohanraj PS, Rahat B, Mahajan A, et al. Temporal expression of genes involved in folate metabolism and transport during placental development, preeclampsia and neural tube defects. *Mol Biol Rep.* 2019;46(3):3193–3201. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04776-w>
22. Seremak-Mrozikiewicz A, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:113–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.009>
23. Fang Z, Li M, Ma Z, Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2017;16(3). doi: <https://doi.org/10.4238/gmr16037446>
24. Langmia IM, Apalasy YD, Omar SZ, Mohamed Z. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(11):505–509. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000243>
25. Giannkou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and nongenetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720–730. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18959>
26. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Угаров И.В., и др. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов // *Вестник Уральской медицинской ака-*

252

- демической науки. — 2019. — № 16 (4). — С. 432–449. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Ugarov IV, et al. Assessment of the role of some candidate genes in the pathophysiology of great obstetrical syndromes. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2019;16(4):432–449. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449>
27. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2013. — № 2. — С. 106–109. [Kudryavtseva EV. The Role of Detoxication Genes in the Formation of the Pathology of Reproductive System. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2013;2:106–109. (In Russ.)]
28. Бицадзе В.О., Макасария А.Д., Хизроева Д.Х., и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // *Практическая медицина*. — 2012. — № 5 (60). — С. 22–29. [Bitsadze VO, Makatsariya AD, Hizroeva DH, et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical Medicine*. 2012;5(60):22–29. (In Russ.)]
29. Хромьлев А.В., Макасария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 10. — С. 27–33. [Khromylev AV, Makatsaria AD. Obesity, metabolic syndrome, and thrombophilia. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;10:27–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кудрявцева Елена Владимировна**, к.м.н., доцент [*Elena V. Kudryavtseva*, MD, PhD, Assistant Professor];  
адрес: 620024, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620024, Ekaterinburg, Russia];  
e-mail: [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru), SPIN-код: 7232-3743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

**Ковалев Владислав Викторович**, д.м.н., профессор [*Vladislav V. Kovalev*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: [vvkovalev55@gmail.com](mailto:vvkovalev55@gmail.com), SPIN-код: 2061-0704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

**Баранов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор [*Igor I. Baranov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru),  
SPIN-код: 4224-0437, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>

**Угаров Игорь Викторович**, к.м.н. [*Igor V. Ugarov*, MD, PhD]; e-mail: [iugarov@yandex.ru](mailto:iugarov@yandex.ru), SPIN-код: 6502-1953,  
ORCID 0000-0001-6149-2721